

【循证研究与数据挖掘】

2009—2023 年全球药物生殖和发育毒性研究的热点归纳与趋势

申佰轩¹, 王婉莹¹, 李 映^{2*}, 刘传鑫^{1*}

1. 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心, 河南省罕见病重点实验室, 洛阳市临床多组学与转化医学重点实验室, 河南 洛阳, 471003
2. 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院 药学部, 河南 洛阳 471003

摘要: **目的** 采用文献计量学方法探讨药物的生殖与发育毒性研究热点和发展趋势。**方法** 从 Web of Science 核心集中收集 2009—2023 年相关文献数据并利用 CiteSpace, VOSviewer 等工具进行可视化分析。**结果** 共有 1 962 篇文献纳入研究, 这些文献多聚焦于药理学和毒理学领域, 但对公共卫生、环境科学等领域的研究存在欠缺。近 15 年发文量总体呈上升趋势, 至 2021 年达到高峰。在 101 个国家/地区中, 美国的发文量最多且来自美国的哈佛大学被认为是最高生产力的机构, 但其国际交流合作的深度与广度仍待拓展。Werler MM 是同时拥有最高发文量和被引频次的作者。在 766 个期刊中, Reproductive Toxicology 以 85 篇发文量位居第 1 位。关键词和文献分析表明沙利度胺、抗甲状腺药 (ATD)、抗癫痫药 (AED) 等是高频研究药物, 毒性机制聚焦于氧化应激、DNA 损伤、细胞凋亡等。**结论** 药物的生殖和发育毒性研究面向多学科发展, 对公共卫生和环境科学等研究薄弱领域应加强关注。目前的研究重点聚焦于 ATD、AED 在内的多种药物毒性探索和毒理机制研究。未来应加强多学科交叉应用, 积极探寻有效的抗氧化策略和减少 DNA 损伤及细胞凋亡的措施。

关键词: 生殖毒性; 发育毒性; 药物; 文献计量学; CiteSpace; VOSviewer

中图分类号: R965.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2025)02 - 0477 - 19

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.02.021

Hot spots and trends in global drug reproductive and developmental toxicity research from 2009 to 2023

SHEN Baixuan¹, WANG Wanying¹, LI Ying², LIU Chuanxin¹

1. Henan Key Laboratory of Rare Diseases, Endocrinology and Metabolism Center, the First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China
2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Abstract: Objective To explore the research hotspot and development trend of reproductive and developmental toxicity of drugs by bibliometrics. **Methods** Relevant publication data from 2009 to 2023 were collected from Web of Science Core Collection and visualized with tools such as CiteSpace and VOSviewer. **Results** A total of 1962 literatures were included in the study, most of which focused on the fields of pharmacology and toxicology, but there was a lack of research in the fields of public health and environmental science. In the past 15 years, the number of published documents has shown an overall upward trend, reaching a peak in 2021. Among the 101 countries/regions, the United States had the largest number of publications and Harvard University from the United States was considered to be the most productive institution, but the depth and breadth of its international exchanges and cooperation still need to be expanded. Werler MM was the author with both the highest number of articles and the highest number of citations. Among the 766 journals, Reproductive Toxicology ranked first with 85 articles. Key words and literature analysis showed that thalidomide, anti-thyroid drugs (ATD), anti-epileptic drugs

收稿日期: 2024-07-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82204938), 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20240427)

作者简介: 申佰轩, 男, 在读本科生, 研究方向为内分泌毒理学与内分泌疾病。E-mail: 17839868693@163.com

*通信作者: 李 映, 女, 硕士, 中药师, 研究方向为药物制剂与药动学。E-mail: liying13552@163.com

刘传鑫, 男, 博士, 主管药师, 硕士生导师, 研究方向为体质毒理学与个体化药学监护。E-mail: 15222003775@163.com

(AED), etc. are highly studied drugs, and the toxic mechanism focuses on oxidative stress, DNA damage, apoptosis, etc. **Conclusion** The research on reproductive and developmental toxicity of drugs is developing in multiple disciplines, and more attention should be paid to the weak areas such as public health and environmental science. The current research focuses on the toxicity exploration and toxicological mechanism research of various drugs including ATD and AED. In the future, interdisciplinary application should be strengthened to actively explore effective antioxidant strategies and measures to reduce DNA damage and cell apoptosis.

Key words: reproductive toxicity; developmental toxicity; drugs; bibliometrics; CiteSpace; VOSviewer

生殖毒性和发育毒性是评估化学物质、环境因素、药物等对生物繁殖能力和子代发育可能产生的不良影响的 2 个重要概念,二者既存在相互关联又有着本质上的不同^[1]。生殖毒性指暴露因素对生殖系统的危害,包括影响雌性或雄性生殖器官的功能,损害生殖细胞(如卵子和精子)的形成及受精等过程,同时也衍生至对胚胎-胎儿造成的不良影响^[2]。发育毒性则关注暴露因素对胚胎或胎儿发育过程的负面影响,包括因暴露因素而导致的畸形、生长迟缓、器官形成缺陷、认知功能障碍甚至死亡等,不良反应的严重程度取决于多种因素,如暴露的时间、剂量和频率,以及个体敏感性等^[3-5]。

大量证据表明生殖毒性和发育毒性是药物常见的不良反应,尤其在 1957—1962 年期间,抗妊娠反应药物沙利度胺诱发的胎儿四肢畸形、骨骼发育不全、腭裂等不良事件为人们敲响了药物安全性的警钟^[6]。近些年来,随着流行病学和循证医学的发展,药物暴露被认为是诱发生殖和发育毒性的危险因素之一^[7],抗癫痫药(AED)、抗甲状腺药(ATD)等多种药物也逐渐被发现存在潜在的生殖和发育毒性^[8-9]。值得注意的是,中药作为中国传统药物,在治疗疾病及养生保健等方面有着突出的优点,然而相关研究也表明中药及其活性成分也可以引起不同程度的生殖和发育毒性^[10]。此外,另一深入研究的主题关注于药物引起生殖和发育毒性的分子机制,毒理学相关证据表明氧化应激(OS)、DNA 损伤、细胞凋亡、炎症等通常与药物引起生殖系统损伤和发育不良等事件相关^[11-12]。因此,从安全性角度对药物进行全面评价尤为重要,这也将为药物研究与开发提供新的参考。

尽管目前已经进行了大量有关药物生殖毒性和发育毒性的研究,但仍缺少从全球视角对该领域的前沿热点和未来趋势的分析。而文献计量学提供了一种新颖的、科学的研究方法来探究相关领域的研究趋势和热点知识^[13],因此采用文献计量学研究方法,依托 CiteSpace、VOSviewer、R 软件,对 Web of Science Core Collection (WOSCC) 数据库中的药

物与生殖毒性和发育毒性相关文献进行深入分析,总结归纳了 2009—2023 年目标文献的作者、国家/地区、期刊、关键词和参考文献等信息并综合上述信息对该领域核心研究热点进行剖析,同时对未来研究趋势进行预测。

1 材料与方法

1.1 数据收集和检索策略

WOSCC 作为包含众多学科领域的高质量综合数据库,具有资源丰富,操作简便,应用广泛等特点,因此被认为是文献计量学研究中较好的文献检索和引文分析工具^[14-15]。使用主题词检索方法从 WOSCC 中检索和收集文献,检索策略如下:(TS=(“drug*” OR “medicine*” OR “pharmacon*” OR “Chinese herbs*” OR “Chinese traditional medicine*”))AND TS=(“reproductive toxicity*” OR “developmental toxicity*” OR “dysplasia*” OR “reproductive system injury*” OR “abnormal reproductive function*” OR “embryotoxicity*” OR “embryo developmental toxicity*” OR “birth defect*” OR “congenital defect*”),时间跨度设定为 2009 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日,共得到 5 747 篇文献。此外,选取“Article”“Review Article”作为目标文献类型并选择语言为“English”共得到 5 400 篇文献,最后通过阅读文献的题目、摘要、关键词或全文来筛选符合研究主题的文献(①研究对象为药物或主要活性成分;②研究内容与生殖毒性或发育毒性相关)并通过 CiteSpace (6.2.R6)剔除重复文献,最终选择 1 962 篇文献纳入研究。同时,为了确保数据的准确性和减少实验存在的偏倚,检索过程在 2024 年 1 月 24 日由本研究前 2 位作者独立进行并讨论和确定最终纳入研究的文献,在图 1 中详细的展示了研究流程。

1.2 数据分析

将所筛选的文献信息导入至 CiteSpace (6.2.R6)、VOSviewer (1.6.2)、R 软件 (4.2.3) bibliometrix 包和 SCImago Graphica (1.0.39)对发文年份及发文趋势、研究领域变化、国家/地区、机

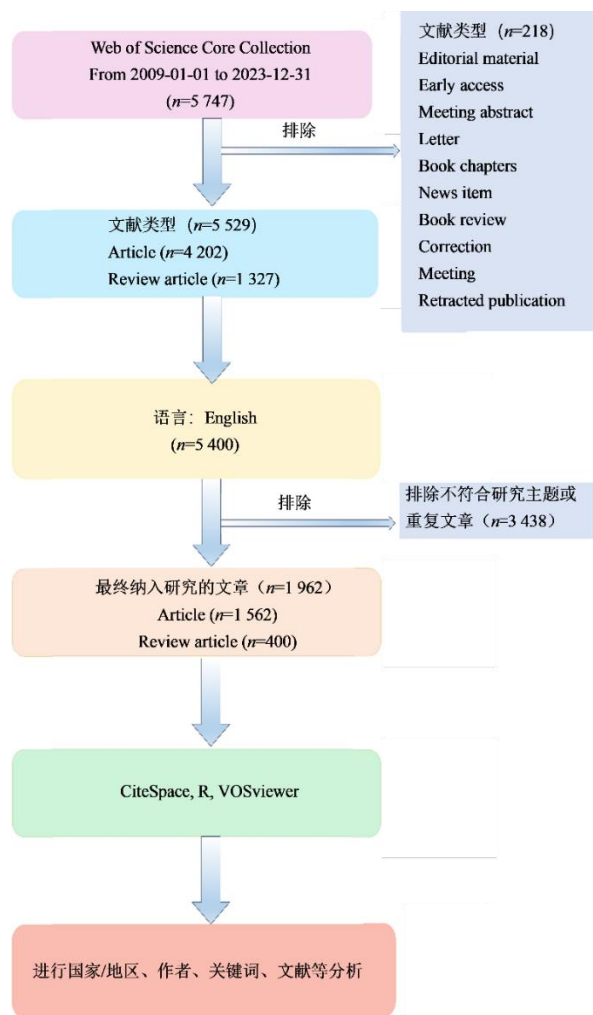


图 1 研究流程示意图

Fig. 1 Schematic diagram of study flow

构、作者、期刊、参考文献和高频关键词进行可视化分析, 并利用 Microsoft Office Excel 2019 绘制相关数据表格。此外, 2022 年期刊引文报告 (JCR) 被用于获取期刊的影响因子 (IF)、JCR 分区等信息。在合作关系网络中, 中心性常用于衡量一个节点与该网络其他节点的连接程度。一般而言, 中心性大于 0.1 的节点被认为是关键节点。其次, 轮廓值 (S) 和模块值 (Q) 可以用来评价聚类效果。当 Q 值大于 0.3 意味着划分出来的聚类结构是显著的; S 值大于 0.5, 视为聚类合理, 当 S 值达 0.7 时, 认为此时聚类可信度高^[16]。

2 结果

2.1 发文数量与学科研究领域分析

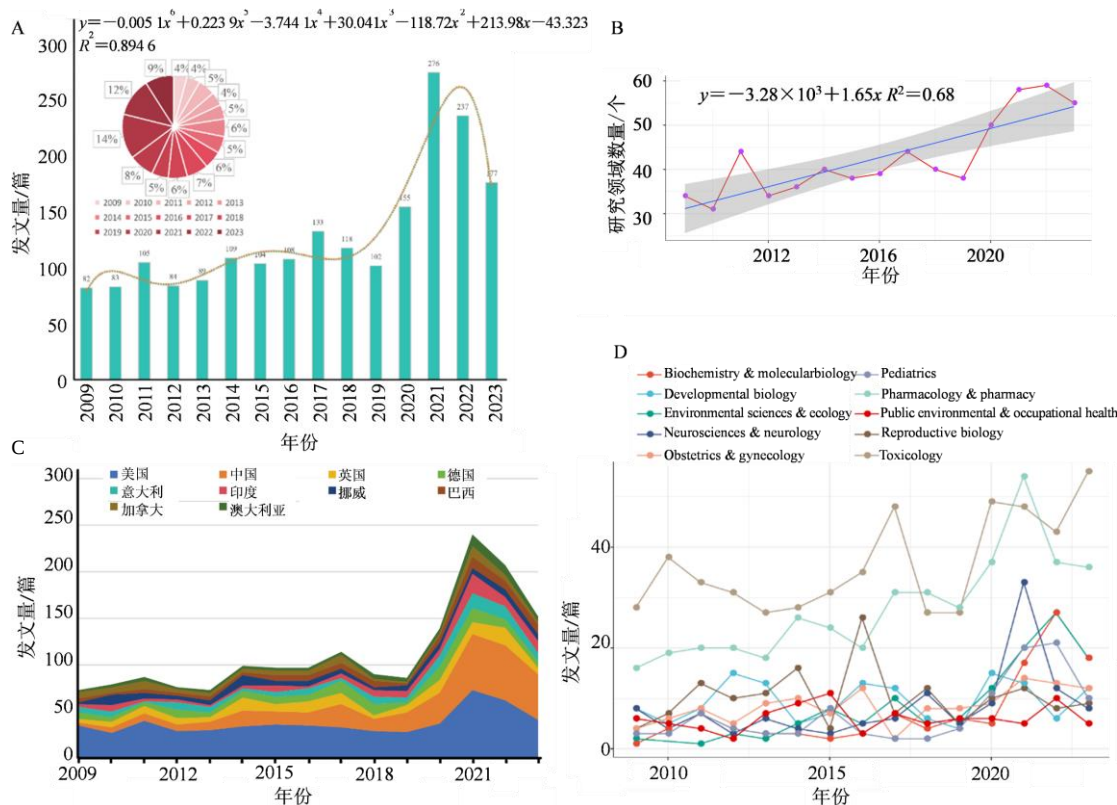
共检索到符合主题的文献 1 962 篇, 其中“Article”1 562 篇 (79.61%), “Review Article”400 篇 (20.39%)。年度论文数量及变化趋势见图 2-A。

经 CiteSpace 和 Microsoft Office Excel 2019 统计, 认为年发文量与时间的变化趋势符合多项式关系, 且拟合效果较好 ($R^2=0.8946$)。自 2009 年以来, 年发文量浮动较大, 但总体而言呈上升趋势, 至 2021 年发文数量达到顶峰 (276 篇), 此后 2 年的发文数量均出现下降趋势, 提示在 2021 年之前, 药物的生殖和发育毒性的研究发展缓慢, 该领域的关注度有待提高, 然而在 2021 年, 发文数量迅速增高, 显著高于往年, 表明该领域重视程度较高。但在 2022 和 2023 年, 发文数量逐渐下降, 推测该研究主题的热度或有下降趋势。

此外, 使用 R 软件对 WOSCC 来源的学科研究领域进行可视化分析。结果显示学科研究领域的数量从 2009 年的 34 个增加到了 2023 年的 55 个, 提示有关药物的生殖和发育毒性的研究主题向更多的领域延伸, 研究领域实现多样化发展 (图 2-B)。在表 1 中总结了发文量前 10 名的学科研究领域并在图 2-D 中展示了这些领域随时间的变化趋势, 在众多领域中, 毒理学和药理学仍是研究相对较多的领域并且发展迅速, 提示该主题在 2 个领域中研究相对成熟。值得注意的是, 目前从公共环境卫生和职业卫生角度进行药物生殖和发育毒性的研究相对较少, 表明在这些领域对药物生殖和发育毒性重视程度不足, 但药物污染环境对人体健康的影响日益凸显, 尤其是药物暴露造成的神经发育障碍等问题愈发严重^[17], 提示今后的研究领域可向公共卫生和环境健康方面进行拓展, 深入探索药物污染环境的途径与机制, 采取有效干预措施, 以期减少药物引起的环境污染对人体的危害。

2.2 国家/地区和机构分析

共有 101 个国家/地区的 2 999 个机构发表了关于药物的生殖和发育毒性的论文, 图 2-C 显示这些国家/地区的年发文量总体趋势类似, 均在 2021 年达到了最大年发文量并在此后逐渐下降。此外, 利用 CiteSpace 软件对国家/地区的合作关系进行分析, 设置时间跨度为 2009—2023 年, 时间切片为 1, 构建包含 101 个节点与 697 条连线的国家/地区合作关系网络 (图 3-A)。节点面积越大, 表明该国家/地区出版物就越多, 而节点的紫色外圈表示节点中心性较高, 说明该节点在全球合作网络中处于相对中心地位。值得注意的是, 结合表 2 的节点中心性数据和前 10 位国家中心性排名 (图 3-B), 在出版物数量前 10 名的国家/地区中只有美国、中国、



A-年份出版物数量趋势示意图；B-学科研究领域总数变化趋势图；C-出版物数量前 10 位国家/地区与年份变化关系图；D-出版物数量前 10 位的学科研究领域与年份变化关系图。

A-Schematic representation of trends in number of publications by year; B-Graph of trends in total number of disciplinary fields of study; C-Graph of top 10 countries/areas in terms of number of publications vs year; D-Plot of top 10 disciplinary fields of study in terms of number of publications vs yearly changes.

图 2 发文章变化图与学科研究领域趋势图

Fig. 2 Graph of changes in number of publications and trends in disciplinary research areas

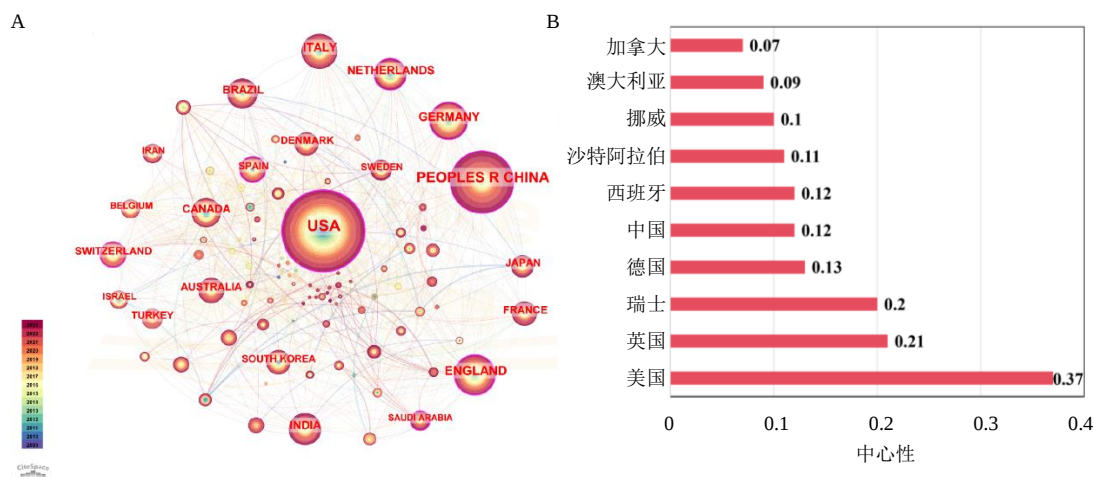
表 1 出版物数量前 10 位学科研究领域

Table 1 Top 10 disciplinary fields of study in terms of number of publications

排名	学科研究领域	发文章
1	Toxicology	548
2	Pharmacology & Pharmacy	417
3	Reproductive Biology	154
4	Developmental Biology	142
5	Obstetrics & Gynecology	127
6	Environmental Sciences & Ecology	124
7	Neurosciences & Neurology	124
8	Biochemistry & Molecular Biology	111
9	Pediatrics	104
10	Public, Environmental & Occupational Health	91

英国、德国和荷兰 5 个国家的中心性较高，这意味着在全球合作网络中绝大多数国家并没有处于优势地位，与世界各国的交流合作仍待加强。

利用 CiteSpace 软件对机构的合作关系进行可视化分析，时间跨度和切片长度与国家/地区设置一致，最后得到含有 278 个节点、854 条连线的机构合作关系图（图 4-A）。其中，哈佛大学（48）、波士顿大学（44）、美国疾病预防控制中心（40）和加利福尼亚大学（38）的出版物数量占据总出版物数量的前 4 位（图 4-B），因此在网络中节点较大。而来自美国的波士顿大学对应的节点无紫色外圈，表明该机构的中心性并不显著，提示与其他机构的合作交流程度欠佳。图 4-C 显示了中心性排名前 10 位的机构，波士顿大学并未在其中，也印证了该机构在合作交流方面存在明显短板，类似的，中国作为出版物数量第 2 多的国家，但未见中国机构上榜，说明中国的机构在学术合作方面也面临同样的问题，而来自美国的哈佛大学无论从出版物数量还是合作交流程度均处于先导地位。但总体而言，各个机构的中心性普遍偏低，全球性的合作关系尚未被建立。



A-基于 CiteSpace 的国家/地区合作网络 (N=101, E=697); B-中心性排名前 10 位国家/地区。
A-CiteSpace-based national/regional collaborative network (N=101, E=697); B-Top 10 countries/regions in terms of centrality.

图 3 国家/地区合作网络与可视化地图及中心性数据柱形图

Fig. 3 National/regional cooperation networks with visual maps and bar charts of centrality data

表 2 出版物数量前 10 位国家/地区

Table 2 Top 10 countries/areas in terms of number of publications

排名	国家	发文量	中心性	首次发文时间
1	美国	569	0.37	2009
2	中国	338	0.12	2009
3	英国	141	0.21	2009
4	德国	125	0.13	2009
5	意大利	109	0.07	2009
6	印度	100	0.05	2009
7	荷兰	92	0.10	2009
8	巴西	85	0.02	2009
9	加拿大	83	0.02	2009
10	澳大利亚	67	0.09	2009

2.3 作者与共被引作者分析

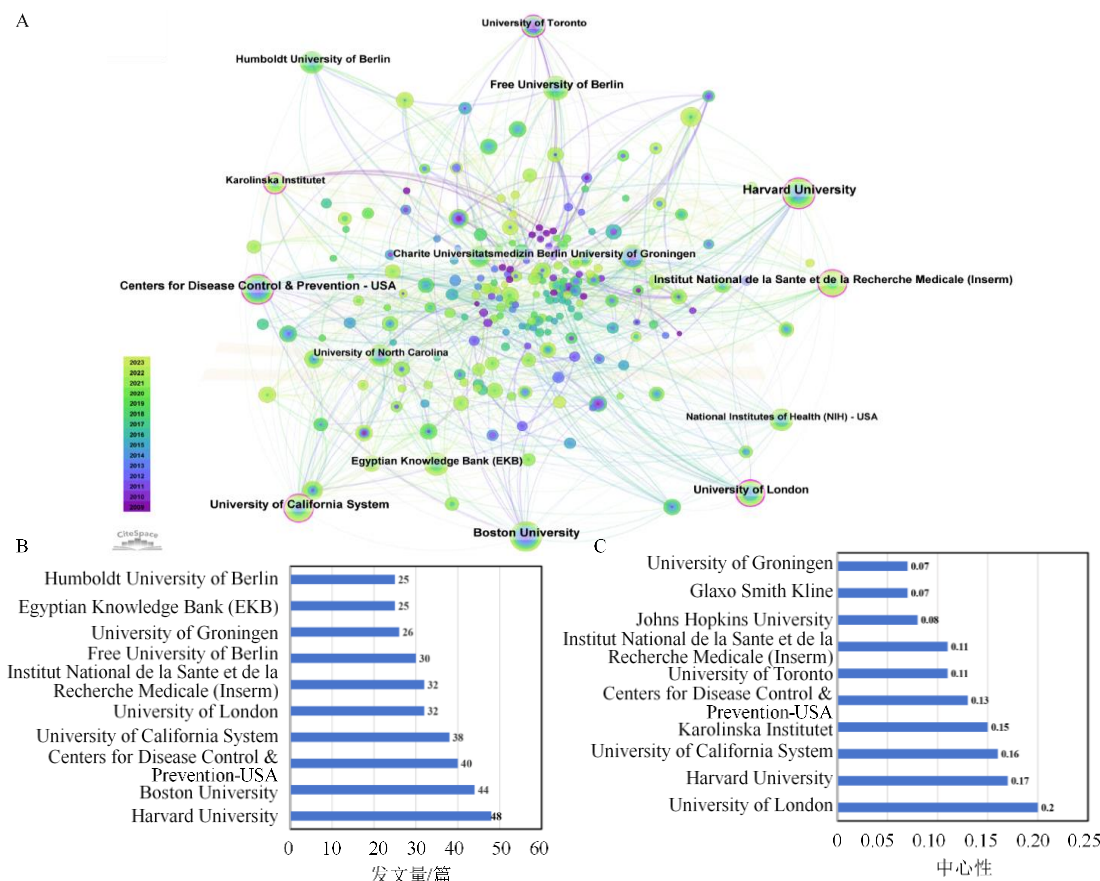
通过 VOSviewer 软件对作者的发文量和被引量进行可视化分析,以获悉该研究领域具有突出贡献和强大影响力的群体即核心作者。在 10 769 位作者中,来自美国波士顿大学的 Werler MM 被认为是最高生产力的作者,其发表论文数为 35 篇(表 3)。根据普莱斯定律($M=0.749 \times \sqrt{N_{\max}}$, M 代表核心作者所需最低发表文献量, $N_{\max}$ 表示最高产作者所发表的论文数量^[18]),计算出成为核心作者所需最低发文量为 4.43 篇,而发表论文数 5 篇及以上的作者共有 101 位(接近作者总数的平方根 $\sqrt{10\ 769} \approx 104$),总发文数为 751 篇,占论文总量 38.28%,未

达到普莱斯定律所规定的核心作者总论文数量为半数总论文数量的标准,提示在全球范围内,有关药物生殖和发育毒性的研究尚未形成稳定的核心作者群^[19]。值得注意的是,在图 5-A 中只显示出 52 个节点,表明只有 52 个作者之间构建了合作关系,意味着其他作者仍需在全球范围内积极进行合作交流。巧合的是, Werler MM 同时拥有最高论文发表数量、最高被引频次和最高总链接强度,表明 Werler MM 在该领域具有较强的影响力。在作者共被引分析网络中(图 5-B),共被引次数最多的作者是世界卫生组织,总次数达到了 192 次,总链接强度为 921,因而在图中的节点最大,而 Clark, Robert L.总链接强度达到了 1 541,被引次数为 143 次,表明此作者在该领域的合作交流较为活跃。

2.4 期刊与共被引期刊分析

据 biblioshiny 平台分析,共有 766 个期刊发表了有关药物生殖和发育毒性的论文。表 4 列出了发表数量和共被引次数前 10 位的期刊信息。这些期刊集中分布于 Q1、Q2 和 Q3 分区且发文量前 10 位的期刊中共有 3 个期刊的 IF>5,分别是 *Journal of Ethnopharmacology* (IF=5.4), *Ecotoxicology and Environmental Safety* (IF=6.8) 和 *International Journal of Molecular Sciences* (IF=5.6),由此反映出该研究领域的重要性和受关注性。

值得注意的是,出版物数量最多的期刊是 *Reproductive Toxicology* (85 篇),而在共被引期刊



A-基于 CiteSpace 的机构合作关系 ($N=278$, $E=854$); B-出版物数量前 10 位机构; C-中心性排名前 10 位机构。
A-CiteSpace-based institutional partnership ($N=278$, $E=854$); B-Top 10 institutions in terms of number of publications; C-Top 10 institutions in terms of centrality.

图 4 机构合作网络与信息可视化

Fig. 4 Institutional collaborative networks and information visualization

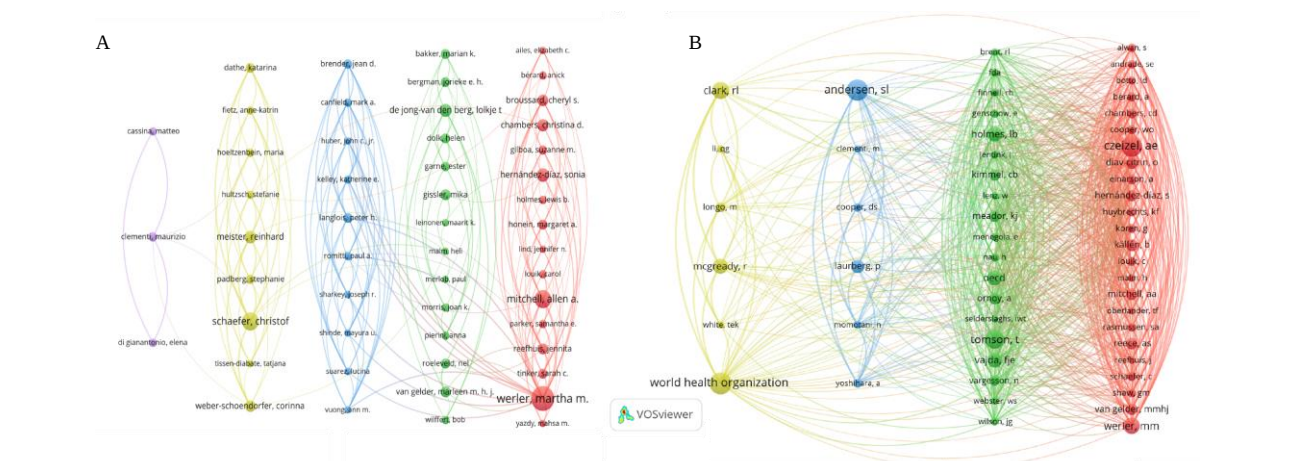
分析中, *Reproductive Toxicology* (1 711 次) 同样拥有着最高的共被引频次, 体现出此期刊在药物生殖和发育毒性研究领域的权威性。而 *New England Journal of Medicine* ($IF=158.5$), *Lancet* ($IF=168.9$) 和 *Nature* ($IF=64.8$) 则是 IF 排名前 3 位的期刊并均属于 Q1 分区, 综合以上数据表明该领域的研究成果得到了学者们较高的肯定和重视。此外, 为进一步研究期刊的影响力, 根据布拉福德定律对 766 个期刊进行筛选以确定核心期刊^[20], 结果显示共有 30 个期刊被认为是药物生殖和发育毒性领域的核心期刊 (图 6-A)。

期刊双图叠加显示了施引期刊 (图 6-B 左侧) 与被引期刊 (图 6-B 右侧) 的合作关系, 学科领域分布等情况。由图所示, 与施引期刊密切相关的领域为 “Molecular、Biology、Immunology” 和 “Medicine、Medical、Clinical”, 与之构成黄色和绿

色引用路径的被引期刊分布领域为 “Environmental、Toxicology、Nutrition” “Molecular、Biology、Genetics” “Health、Nursing、Medicine”。其中, 黄色的引用路径表明发表在 “Molecular、Biology、Immunology” 相关领域的论文更倾向于引用 “Environmental、Toxicology、Nutrition” “Molecular、Biology、Genetics” “Health、Nursing、Medicine” 相关领域的文献。同样的, 绿色的引用路径表明发表在 “Medicine、Medical、Clinical” 相关领域的论文侧重于引用 “Molecular、Biology、Genetics” “Health、Nursing、Medicine” 相关领域的文献。

2.5 高被引文献与参考文献分析

表 5 显示了被引频次前 10 位的论文, 这些研究主要集中于妊娠期间某种或某类药物暴露诱导子代出现生殖或发育毒性。值得注意的是, 其中 3 篇文章均对沙利度胺进行了详细的研究, 可见沙利



A-作者合作网络图；B-共被引作者合作网络图。

A-Author collaboration network diagram; B-Collaborative network diagram.

图 5 作者与共被引作者合作关系图

Fig. 5 Author and co-cited author co-operation diagram

表 3 出版物数量前 10 位作者和共被引作者

Table 3 Top 10 authors and co-cited authors in terms of number of publications

排名	作者	发文量	引用次数	总链接强度	共被引作者	引用次数	总链接强度
1	Werler, Martha M	35	1 270	124	World Health Organization	192	921
2	Schaefer, Christof	21	612	63	Czeizel, Andrew E.	185	995
3	Mitchell, Allen A	21	774	56	Andersen, Stine Linding	182	1 296
4	Islas-flores, Hariz	13	182	47	Tomson, Torbjorn	161	1 260
5	Manuel gomez-oliván, Leobardo	13	182	47	Clark, Robert L.	143	1 541
6	Hernández-díaz, Sonia	13	562	17	Werler, Martha M	135	862
7	Koren, Gideon	13	516	23	Holmes, Lewis B.	123	1 160
8	Meister, Reinhard	12	356	45	Organization for Economic Co-operation and Development	123	129
9	De Jong-van Den Berg, Lolkje T.W.	12	689	24	McGready, Rose	121	1 297
10	Chambers, Christina D.	11	576	576	Vajda, Frank J. E.	116	1 114

度胺在生殖和发育层面的不良反应受到了学者们的足够重视。这些文章从多方面介绍了沙利度胺暴露所带来的妊娠不良结局，其中，子代四肢及智力发育障碍等是该药较为突出的不良反应，并认为这些不良反应的发生与该药诱导 OS、抑制血管生成等过程有关^[21-23]。此外，Katherine A Donovan^[23]发现 SALL 4 作为对肢体正常发育具有重要作用的转录因子，沙利度胺及其相关的免疫调节剂可诱导其降解进而造成短肢的出现，并且这种降解过程与种属存在关联。Janneke Jentink^[24]和 Florence I. Rouillet^[25]对妊娠期间服用丙戊酸所造成的不良结局进行分析和研究，前者通过病例对照研究有说服力的证明了妊娠早期暴露于丙戊酸可显著增加脊

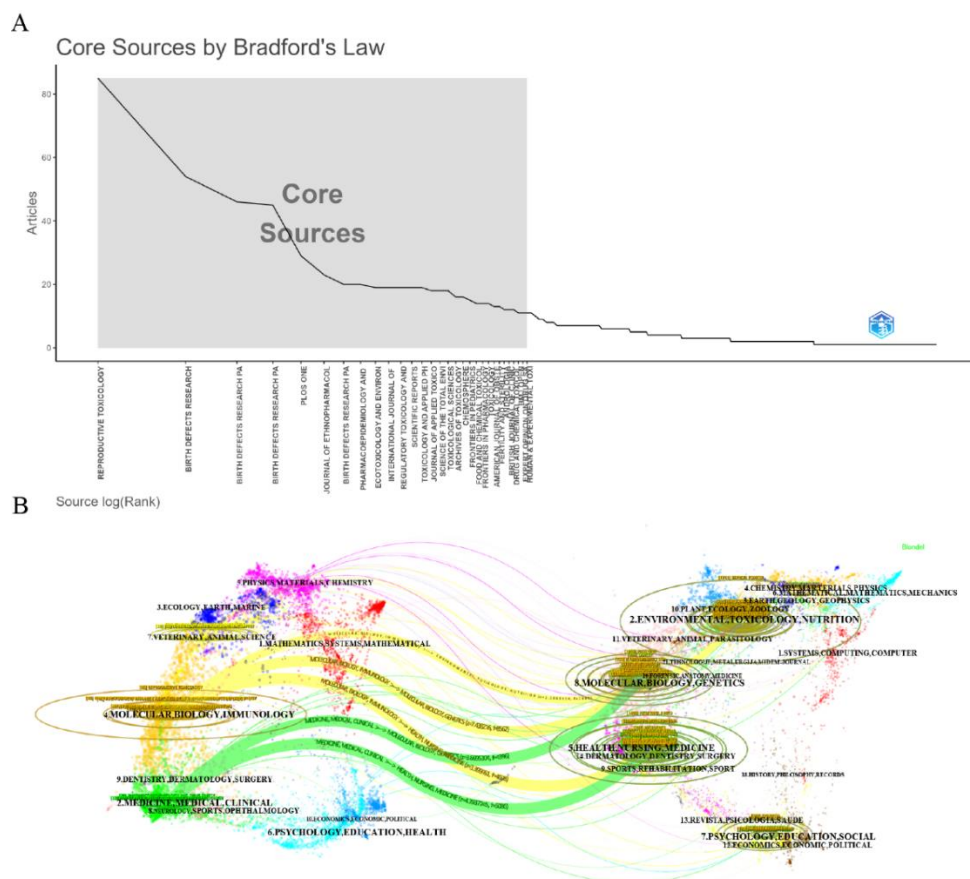
柱裂，多指畸形等不良结局的风险，而后者对丙戊酸引起的出生、认知缺陷的临床和动物研究进行了综述。有 2 篇来自 *Phytotherapy Research* (IF=7.2) 的综述论文^[26-27]同样引起了广泛关注，这 2 篇文章均关注于中药或其主要成分的毒理学方面，表明中药在有效治疗疾病的同时，其安全性有待进一步考察。

基于 CiteSpace 绘制的参考文献聚类时间线视图被用于描述药物在生殖和发育毒性领域的热点知识和发展趋势 (图 7-A)。在经过 LLR 算法分析后，共得到了 11 个聚类， $Q=0.844$ ， $S=0.963$ ，表明该聚类令人信服且聚类内部同质性较高。网络中颜色的变化代表热点知识的演化过程。早期的研究主要聚焦于 #4 antiepileptic drug，#5 epidemiological

表 4 出版物数量前 10 名期刊和被引频次前 10 名共被引期刊

Table 4 Top 10 journals in terms of number of publications and top 10 co-cited journals in terms of citation frequency

排名	期刊	发文数	IF	JCR 分区	共被引期刊	引用数	IF	JCR 分区
1	Reproductive Toxicology	85	3.300	Q2	Reproductive Toxicology	1 711	3.300	Q2
2	Birth Defects Research	54	2.100	Q3	New England Journal of Medicine	1 406	158.500	Q1
	Birth Defects Research Part B- Teratology	46	—	—		1 165	2.900	Q3
3	Developmental and Reproductive Toxicology							
4	Birth Defects Research Part A-Clinical and Molecular Teratology	45	—	—	Birth Defects Research Part A-Clinical and Molecular Teratology	1 100	—	—
5	PloS One	29	3.700	Q2	American Journal of Obstetrics and Gynecology	1 058	9.800	Q1
6	Journal of Ethnopharmacology	23	5.400	Q1	PLoS One	1 057	3.700	Q2
7	Birth Defects Research Part C-Embryo Today-Reviews	20	—	—	Lancet	894	168.900	Q1
8	Pharmacoepidemiology and Drug Safety	2	2.600	Q3	Pediatrics	797	8.000	Q1
9	Ecotoxicology and Environmental Safety	19	6.800	Q1	Toxicological Sciences	763	3.800	Q2
10	International Journal of Molecular Sciences	19	5.600	Q1	Nature	740	64.800	Q1



A-基于布拉福德定律的 30 个核心期刊；B-期刊双图叠加示意图。

A-30 core journals based on Bradford's Law; B-Schematic diagram of the double figure overlay of journals

图 6 布拉福德定律筛选核心期刊与期刊双图叠加分析

Fig. 6 Bradford's Law screening core journals and journals biplot overlay analysis

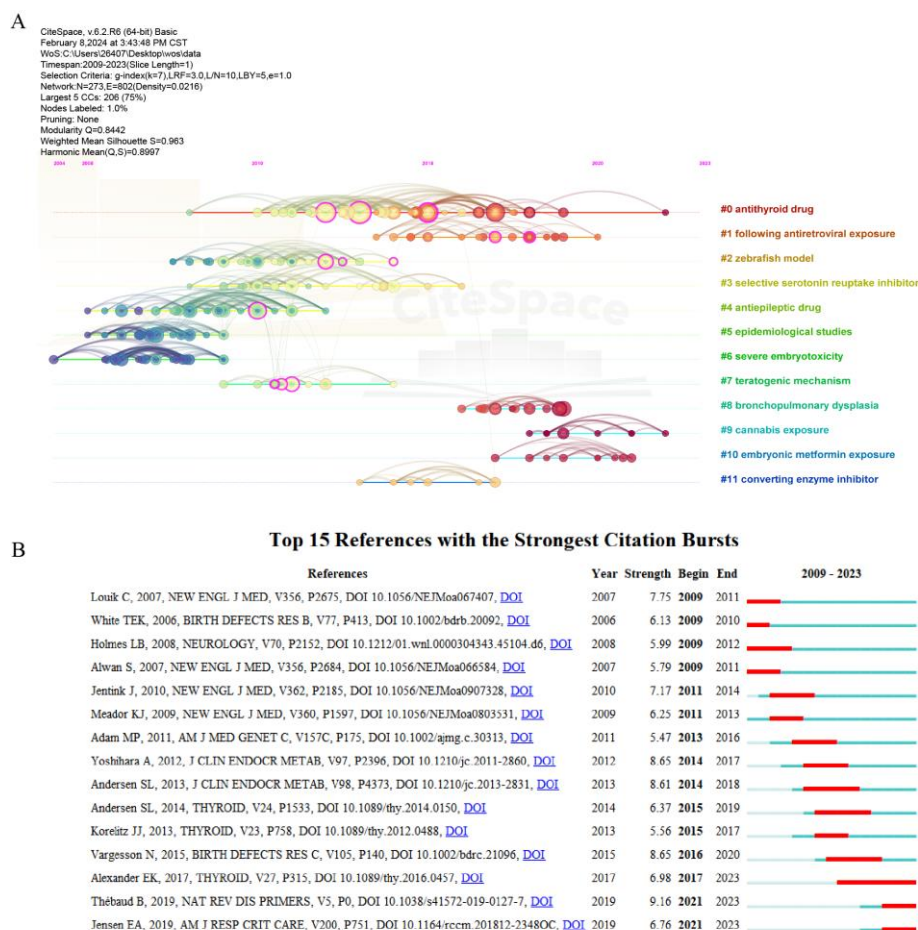
表 5 前 10 位高被引文献
Table 5 Top 10 highly cited literature

排名	题目	DOI	总引用 次数	第一作者	期刊
1	Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms	10.1002/bdrc.21096	488	Neil Vargesson	Birth Defects Res C
2	Zebrafish embryos as an alternative to animal experiments—A commentary on the definition of the onset of protected life stages in animal welfare regulations	10.1016/j.reprotox.2011.06.121	433	Uwe Strähle	Reprod Toxicol
3	Emodin: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics	10.1002/ptr.5631	414	Xiaoxv Dong	Phytother Res
4	Valproic Acid Monotherapy in Pregnancy and Major Congenital Malformations	10.1056/NEJMoa0907328	332	Janneke Jentink	New Engl J Med
5	Turmeric (<i>Curcuma longa</i>) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review	10.1002/ptr.6054	302	Vahid Soleimani	Phytother Res
6	In utero exposure to valproic acid and autism—A current review of clinical and animal studies	10.1016/j.ntt.2013.01.004	275	Florence I. Rouillet	Neurotoxicol Teratol
7	Thalidomide: The tragedy of birth defects and the effective treatment of disease	10.1093/toxsci/kfr088	267	James H. Kim	Toxicol Sci
8	Thalidomide promotes degradation of SALL4, a transcription factor implicated in Duane Radial Ray syndrome	10.7554/eLife.38430	241	Katherine A Donovan	Elife
9	Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects	10.1016/j.ajog.2010.12.039	237	Cheryl S. Broussard	Am J Obstet Gynecol
10	Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy	10.1002/ajmg.c.30313	223	Margaret P. Adam	Am J Med Genet C

studies 和#6 severe embryotoxicity，可见胚胎的异常发育很早之前就已经引起了人们的警觉，并且流行病学的相关研究更是证明了药物暴露对胚胎或胎儿的发育存在影响，但此时的研究更侧重于 AED 的不良反应上^[28]。随后，研究者们似乎更关注 #0 antithyroid drug，#1 following antiretroviral exposure，#2 zebrafish model，#3 selective serotonin reuptake inhibitor，#7 teratogenic mechanism，#11 converting enzyme inhibitor，此时期内的研究更倾向于测试不同类型药物的暴露所引发的不良结局，药物研究的范围进一步扩大。而在近些年，#8 bronchopulmonary dysplasia，#9 cannabis exposure，#10 embryonic metformin exposure 这些关键术语更受到研究人员的青睐。

图 7-B 显示了引用突现性最强的前 15 篇文献及相关信息。由图可见，突现强度范围为 5.47 至 9.16，最长突现时间范围为 6 年。最早突发被引的

文献为 Tacey E.K. White 于 2006 年撰写的有关青蒿琥酯（ART）暴露引起妊娠大鼠胚胎发育异常的一项实验研究，该研究不仅证明 ART 可以造成胚胎发育迟缓甚至死亡，更证明了胚胎成红细胞衰竭是胚胎畸形或死亡的关键过程^[29]。具有最高突现强度的文章综述了新生儿支气管肺发育不良的筛查，预防，治疗方案等。此外，该文提到在选择糖皮质激素作为治疗药物时，虽可有效降低新生儿死亡风险但存在神经发育缺陷等不良结局^[30]。值得注意的是，“2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum” 这篇文章有着最长突现时间同时也是最新的突发引用文章之一，该文章在为妊娠期或产后妇女提供甲状腺疾病诊断、治疗、护理方案的同时，也关注了这些人群服用 ATD 引起胎儿致畸风险和发育不良等危害并为妊娠期妇女如何安全服用 ATD 提出了可行建议^[31]。



A-基于 CiteSpace 的参考文献聚类时间轴视图；B-前 15 位突现引用参考文献。
A-CiteSpace-based timeline view of reference clustering; B-The first 15 highlighted cited references.

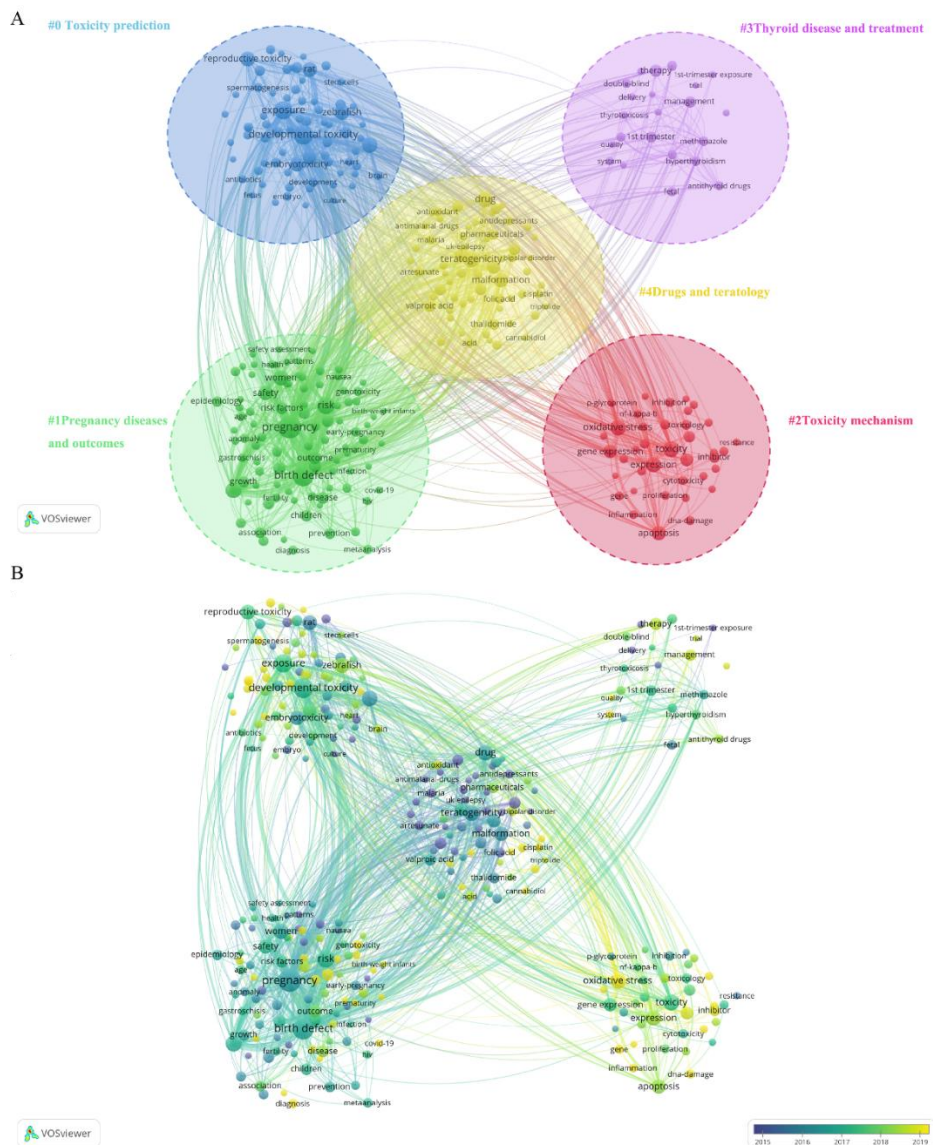
图 7 参考文献分析视图
Fig. 7 Reference analysis view

2.6 关键词共现分析与聚类分析

关键词突出了文章的核心内容和研究方向，它可以帮助研究者快速了解前沿热点信息。而关键词共现分析可以将不同时间和领域的文章内容进行高度整合并揭示内容之间的联系。利用 VOSviewer 对出现 10 次以上的 290 个关键词进行共现分析，并根据内容之间的相关性进行聚类。此外，时间叠加图被用于评估关键词流行的时间节点，结果如图 8 所示。“#0Toxicity prediction”聚类表示为蓝色的区域，主要术语包括“developmental toxicity”“zebrafish”“stem-cells”等，这些内容提示在早些时间范围内研究人员主要通过生物模型来对药物暴露引起的生殖毒性或发育毒性进行预测与验证。绿色区域表示“#1Pregnancy diseases and outcomes”聚类，“pregnancy”“women”“birth defect”“hiv”等关键词显示部分文章更加关注于患

有疾病的妊娠期妇女或胎儿接触治疗药物引起的不良结局。红色区域代表“#2Toxicity mechanism”聚类，包括“oxidative stress”“inflammation”“DNA-damage”等，这些术语与引起生殖和发育毒性的相关机制有着密切联系并且是近些年的研究热点^[32]。紫色区域的“#3Thyroid disease and treatment”聚类更加关注甲状腺相关疾病及药物治疗时的生殖或发育毒性。黄色区域代表“#4Drugs and teratology”聚类，该聚类涵盖了 AED，沙利度胺，青蒿提取物等多种药物并且有关畸形学的内容和这些药联系紧密，表明在更早的一段时间内，药物的致畸性等内容是研究人员的关注点。

此外，使用热图对前 20 位作者关键词以及 WOSCC 数据库补充关键词的年度出现频次和累积出现频次进行可视化（图 9）。在年度关键词热图中，黄色代表关键词在该年份出现频次最高；而在累积



A-关键词聚类分析; B-关键词时间叠加图。

A-Keyword cluster analysis; B-Keyword time overlay chart.

图 8 基于 VOSviewer 的关键词可视化分析

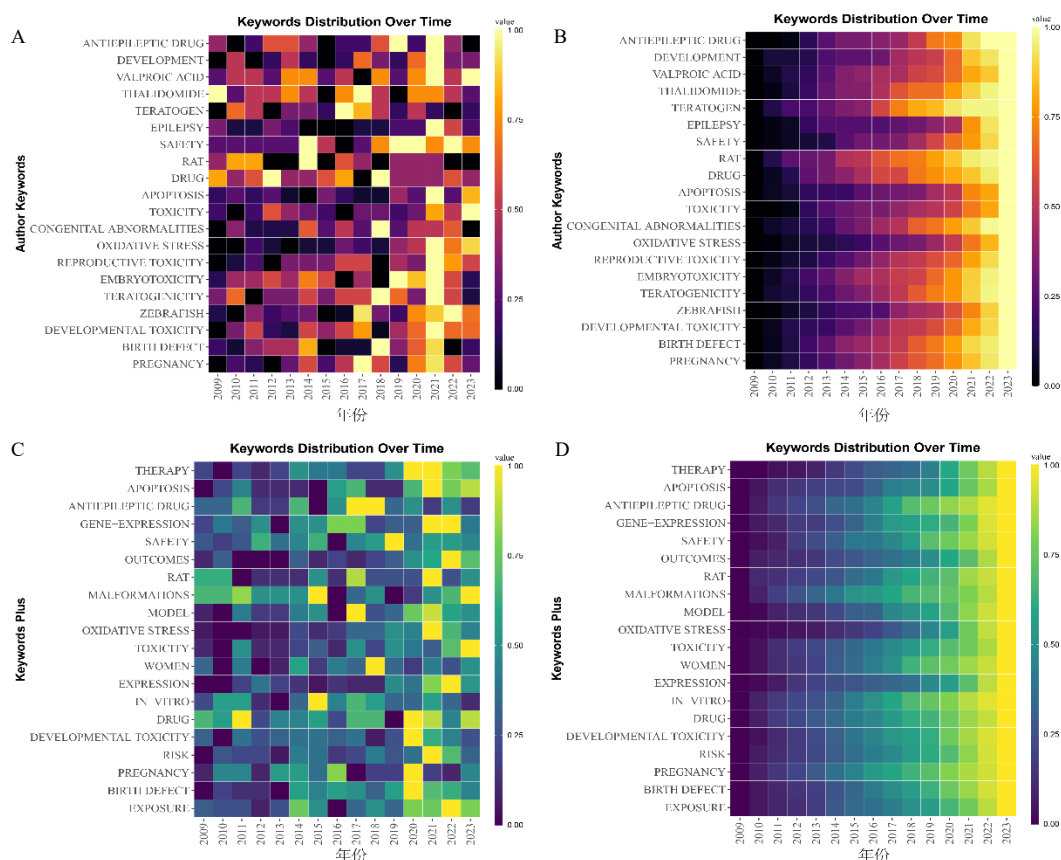
Fig. 8 Keyword visualization and analysis based on VOSviewer

关键词热图中,黄色代表该关键词研究较为成熟。在早期研究中,沙利度胺受到了学者们的广泛关注,但其成熟的时间相对较晚表明该药物的生殖和发育毒性仍有待进一步探索(图9)。值得注意的是,在2021年受到关注的热点关键词较多且覆盖了多种药物类型和毒性机制,如细胞凋亡、OS、AED等,而在AED中尤以丙戊酸关注更多。提示在2021年药物生殖毒性和发育毒性的研究较为广泛且深入,而在2022年则有更多的关键词趋于成熟。图9-C和D显示出了WOSCC补充关键词也具有类似的演变趋势。总体而言,上述关键词在一定程度上反映出该领域以往的研

究热点,同时也可以预测出该领域未来研究的趋势。

3 讨论

本研究采用文献计量学相关方法及工具,对2009—2023年间WOSCC数据库中关于药物生殖毒性和发育毒性出版物进行分析。基于CiteSpace, VOSviewer和R软件,总结了该领域的年度出版物数量趋势及学科研究领域的发展并构建了国家/地区、机构、作者与共被引作者合作网络。此外,利用布拉福德定律筛选出了核心期刊以对该领域研究成果的重要性和关注程度进行评价。最后,高被引文献分析、参考文献聚类分析和突现分析、关键



A-作者关键词年份频次热图；B-作者关键词累积频次热图；C-WOSCC 数据库来源的补充关键词年份频次热图；D-WOSCC 数据库来源的补充关键词累积频次热图。

A-Heat map of author keyword year frequency; B-Heatmap of cumulative frequency of author keywords; C-Supplementary keyword year frequency heatmap from WOSCC database sources; D-Cumulative frequency heatmap of supplementary keywords from WOSCC database sources.

图 9 出现频次前 20 位的作者关键词与 WOSCC 数据库补充关键词热图

Fig. 9 Heatmap of top 20 appearing author keywords with WOSCC database supplementary keywords

词聚类分析和共现分析被用于揭示该领域的研究热点和趋势。

3.1 研究概述

2009—2023 年有关药物生殖和发育毒性文献数量达 1 962 篇,文章数量总体呈上升趋势,在 2021 年达到峰值,但此后出现下降。截至 2023 年,涉及药物生殖与发育毒性的学科领域扩展至 55 个,但毒理学和药理学研究领域仍是主流,因此,加强其他领域的研究力度或是推进药物生殖与发育毒性相关研究的关键措施。在国家/地区与机构分析方面,美国、中国和英格兰分别占据出版物数量的前 3 位,推测各国之间论文数量的差异可能与社会经济发展和研究能力等因素有关。在机构分析方面,美国的哈佛大学论文发表数量最高,且其中心性排名仅次于伦敦大学,表明其在全球学术交流合作上也处于中心地位,与之相比,中国等其他国家/地区

的机构显得较为落后。美国伦敦大学的 Werler MM 被认为是最活跃的作者,同时拥有最高的文章发表量、被引频次和链接强度,影响力较强,研究方向多样,但多关注于围孕期,妊娠期及产前药物暴露引起的胎儿出生缺陷^[33-35]。如表 4 所示,按照出版物数量排序,前 3 名的期刊分别是 *Reproductive Toxicology*、*Birth Defects Research*、*Birth Defects Research Part B-Developmental and Reproductive Toxicology*。此外, *Reproductive Toxicology* 还拥有最高的文献共被引频次。期刊双图谱叠加分析显示了施引期刊的文章多数分布于“Molecular、Biology、Immunology”和“Medicine、Medical、Clinical”领域,也印证了该研究主题趋向多领域发展。

3.2 前沿热点

关键词是对文献主旨的简明概括,通过对热点关键词的剖析和汇总,同时借助于高被引文献和突

现被引参考文献,可以总结出有关药物生殖毒性和发育毒性的前沿热点及未来趋势。

3.2.1 毒性机制 关于药物诱导生殖毒性/发育毒性的作用机制,目前关注较多的是 OS、DNA 损伤、炎症和细胞凋亡。例如, Xia 等^[36]利用斑马鱼胚胎作为研究模型,发现经高剂量乌头碱(AC)处理后,斑马鱼胚胎体内活性氧(ROS)含量增加,总超氧化物歧化酶(T-SOD)活性水平降低,丙二醛(MDA)水平明显升高,破坏氧化还原平衡而造成机体损伤。此外,过量的 ROS 能够激活 JNK/Erk 通路,同时导致 DNA、蛋白质和脂质的损伤,从而激活细胞凋亡等多种细胞死亡模式^[37-38]。实时荧光定量 PCR 法(qRT-PCR)检测结果显示 OS 相关基因(*Nrf2*、*HO-1* 等)和 *Erk1/2* 表达下调, *JNK* 表达上调,促凋亡基因胱天蛋白酶 3(*Caspase-3*)、*Caspase-9* 等表达上调,抗凋亡基因 *Bcl-2* 表达下调,进一步强调了 OS 和细胞凋亡在 AC 诱导的发育毒性中的重要性^[36]。

相似地,顺铂(CIS)作为化疗药物之一,造成卵巢损伤、早衰以及雄性生殖细胞数量减少、活力下降等问题也与 OS 和 DNA 损伤导致的细胞凋亡有关^[39-40]。一方面, CIS 使抗氧化剂合成减少,造成氧化剂与抗氧化剂间平衡紊乱,抗氧化酶活性下降,破坏机体内抗氧化防御机制,同时脂质过氧化增加,诱发卵巢和睾丸损伤^[41]。另一方面, CIS 主要靶向干扰 DNA,导致 DNA 损伤,继而激活基因 *p53* 转导的细胞凋亡途径。卵母细胞中表达 *p53* 同源物 *TAp63α*, 其上调促凋亡基因表达水平介导卵泡凋亡^[41-42]。因此,积极采取抗氧化策略和预防 DNA 损伤对改善 CIS 所致的生殖毒性至关重要^[40-43]。

另外,未折叠蛋白反应(UPR)在药物诱导的生殖/发育毒性中的作用也逐渐受到关注^[44]。UPR 是内质网应激情况下的一种适应性细胞反应机制,当 UPR 无法改善内质网应激,维持细胞稳态时,便会促进细胞死亡^[45]。有研究表明,内质网应激介导的性腺细胞凋亡在阿霉素(DOX)诱导的生殖损伤中起关键作用。在有关 DOX 卵巢毒性机制的研究中发现,一方面, DOX 增加了卵母细胞内质网(ER)释放 Ca^{2+} 的水平, Ca^{2+} 浓度的变化使钙蛋白酶参与激活位于 ER 膜上的促凋亡蛋白酶 *Caspase-12*, 使其释放到胞质中,促进细胞凋亡^[46]。另一方面, DOX 处理后细胞中自由基的产生导致 OS,阻碍蛋白质正常折叠并使未折叠或错误折叠的蛋白质在 ER 腔中

积累,触发 UPR^[47]。最终导致卵泡凋亡。

3.2.2 斑马鱼模型 随着使用活体动物的实验数量不断增加,出于伦理学等多方面的考虑,实验室 3R 原则(Reduction、Replacement、Refinement)已经成为进行活体动物实验必须参考的行为标准^[48]。与哺乳动物相比,斑马鱼具有体型小、养殖成本低、发育迅速(受精后 24 h 即可形成完整胚胎)和引起更少的动物伦理问题等优势^[49]。此外,斑马鱼胚胎发育早期呈现光学半透明状态,利于进行各器官系统的发育情况的体内分析,并且其基因组与人类基因组有高度的同源性,在毒理学研究中一定程度上能够反映研究对象对人类的损伤,因此近年来斑马鱼模型被广泛地用于药物开发、毒性评估、发育异常与疾病机制探索等方面^[50-53]。值得关注的是,得益于斑马鱼独特的发育特点,斑马鱼发育毒性测定已经成为高通量毒性分析的支柱,极大提高了体外毒性评估的效率,高通量分析技术的进步也扩大了斑马鱼模型的应用领域^[54]。斑马鱼作为一种重要的模式动物,为药物生殖毒性和发育毒性的研究提供了可靠的工具,加快了毒性物质筛选的进程,一定程度上促进了新型疗法的产生。

3.2.3 AED 暴露所致的生殖/发育毒性 研究发现,孕妇产前暴露于 AED 会增加子代先天性发育异常的可能性,可能会导致心脏或面部发育畸形、神经管缺陷、智力发育缓慢甚至流产等^[55-56]。大量研究表明,在众多 AED 中,丙戊酸(尤其剂量高于 $800 \sim 1\,000 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 时)与先天性异常的发生有着更高的相关性,而根据北美登记处的数据推断,其次可能是苯巴比妥^[57]。值得注意的是,与其他 AED 相比(除卡马西平外),脊柱裂这一发育异常的出现更常见于产前接触丙戊酸的情况下^[58]。此外,产前反复暴露于丙戊酸还可能造成小脑发育障碍,运动失调,从而增大后代患自闭症谱系障碍(ASD)的风险,也可能诱发特定神经毒性,造成神经发育障碍等^[59-60]。这一风险对众多计划怀孕的女性癫痫患者和责任医生来说值得担忧,因此对于处在妊娠期的癫痫患者,在有可替代药物的情况下,应尽量避免或酌情减少使用丙戊酸。在此基础上也可每天适当补充叶酸,弥补丙戊酸诱导的神经毒性,并减少神经管缺陷的发生^[61-62]。

3.2.4 沙利度胺暴露所致的生殖/发育毒性 1960 年前后,沙利度胺曾作为镇静剂与妊娠期女性抗恶心药迅速在全球范围内使用,然而新生儿严重的肢

体缺陷和其他畸形使得该药物被迅速从市场上撤回^[21]。但由于出色的免疫调节作用和抑制血管生成能力,促使研究人员重新评估沙利度胺的潜在用途,并探索其非致畸性的治疗潜力^[63]。近年来,沙利度胺的衍生物和类似物已被开发用于治疗红斑狼疮等皮肤炎症疾病以及多发性骨髓瘤等癌症疾病^[64],这些研究展示了沙利度胺在医学上的新用途,但同时也提醒人们必须严格控制此类药物的使用,以防再次出现危害人身健康的公共安全事件。因此,深入研究该药的致畸机制对于减少不良事件的发生,提高临床使用率具有重要意义。

早期研究发现,沙利度胺致畸的分子基础与促进 ROS 生成,调节核因子 κB (NF- κB) 等通路,进而诱导 OS 有关^[65]。此外,抑制鸟苷酸环化酶活性,降低 NO 的血管生成作用也是致畸的另一原因^[66]。Takumi Ito 等^[67]还发现在斑马鱼和鸡体内,沙利度胺可与 E3 连接酶的 CRBN 配体结合进而抑制成纤维细胞生长因子 8 的表达,而这一过程被证实与畸形的发生有关。另有研究表明,p53 家族基因 p63 与机体生长发育相关,而沙利度胺通过降解 p63 亚型 $\Delta Np63\alpha$ 和 TAp63 α 引起斑马鱼胸鳍和耳囊泡发育畸形^[68]。值得注意的是,虽然有大量研究关注沙利度胺的不良事件,但对其致畸的机制研究尚浅,未来仍需深入挖掘。

3.2.5 ATD 暴露所致的生殖/发育毒性 ATD 如卡比马唑 (CBZ)、丙基硫氧嘧啶 (PTU) 和甲巯咪唑 (MMI) 等因治疗甲状腺功能亢进的疗效显著而被广泛使用,但严重的肾毒性,肝毒性和生殖毒性也造成了众多不良影响^[69-70]。Prathima 等^[71]通过转录组学技术发现了大鼠 CBZ 暴露引起睾丸丝裂原蛋白激酶,核因子 $\kappa B2$ 等凋亡诱导因子增加,同时处理组胚胎 Caspase-3、超氧阴离子等显著升高提示睾丸细胞凋亡过程与 CBZ 引起的生殖系统损伤密切相关。此外,有研究证明 MMI 作为 CBZ 的代谢产物,能够诱导妊娠期甲状腺功能减退,使甲状腺素释放减少进而引起母体和子代发育障碍,表现为体质量下降,胎儿骨发育不全,认知障碍等^[72]。类似的,一项研究发现当蝌蚪急性暴露于 $100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 PTU 时,体内的代谢酶与解毒酶活性受到抑制,并且所有暴露个体产生发育迟缓,尾部畸形等不良影响,当浓度上升至 $1\,000 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,所有个体均死亡^[73]。由此可见,相对高浓度的药物致畸和致命的风险更大,而相对较低的药物浓度虽不致命,但同样

会引起较高的畸形发生,这也提示了在使用 ATD 治疗甲状腺相关疾病时,必须对剂量进行严格的控制。

3.3 研究趋势与未来发展建议

根据表 1 和图 2-D 分析可知,近年来毒理学与药理学 2 个领域的发文量明显高于其他领域,并且大体上呈现上升趋势。尤其在毒理学领域,得益于如高通量药物毒性筛选、基因编辑和超分辨率显微镜等技术方法的进步,可以预测毒理学研究在未来仍然处于中心位置并将持续受到学者高度的关注^[54,74]。此外,在这 15 年期间,从环境科学与生态学视角来评估药物生殖和发育毒性的研究相对较少,但需注意的是,药品作为环境污染物可在日常生活环境中积累且不易被分解并可能通过皮肤接触、呼吸道吸入、消化道摄入等多种途径进入生物体内,进而诱导生殖毒性和各种发育障碍的产生,因此该领域研究亟需受到更多关注以期减少药物污染等因素而引起的不良反应^[75]。值得欣喜的是,在青蒿素为疟疾的治疗做出重大贡献之后,传统中药受到了世界范围内越来越多学者的关注,对中药领域的研究也将成为趋势所向^[76]。黄连、青蒿素和姜黄素等一系列中药胚胎毒性和发育毒性的研究为中医药更好地应用于临床拓展了思路,也为减少发育缺陷,促进人类生殖健康提供了新的视角^[1]。

在中药生殖和发育毒性研究中,本课题组密切关注中药固有属性与复方配伍繁杂为中药毒性机制研究带来的诸多挑战,以中医基础理论体系为指导,有机融合蛋白质修饰组学、空间代谢组学、微生物组学等多维度组学新技术,创新性地提出体质毒理学 (constitution-based toxicology) 新理论^[77]、毒理证据链 (toxicological evidence chain) 新方法^[78-88]和“量-权-证”网络毒理学 (“quantity-weight-evidence” network toxicology) 新技术^[89],致力于全面解析中药毒性机制,完善中药安全性评估流程提供新的视角和手段。体质毒理学以“体-药互斥”为内核,从中医“辨体论忌”的核心诊疗理念出发,以“辨体-辨病-辨证”的三辨模式为指导,贴切人本,强调不同体质对中药毒性发生发展的不同影响,为中药安全事件的精准防治拓宽思路;毒理证据链方法整合化学分析、代谢组学、网络毒理学与分子对接等多种技术手段,系统评估有毒中药的毒性作用,多层次、多维度的毒理证据相互支持,构建完整可靠的中药安全性证据体系,为深入揭示中药毒性机制,明确毒性作用靶点,筛选潜在毒性成

分提供新的方法学参考;“量-权-证”网络毒理学充分考虑中药成分的复杂性,突破传统网络毒理学限制,引入“毒理成分含量-加权靶点-效应通路”定量分析网络,显著提高网络毒理学获取数据的客观真实性与可靠性,有力推动了中药毒性差异机制的探索进程。

综上所述,对于药物生殖毒性和发育毒性的研究还应从以下角度进行完善。首先,诸如斑马鱼、C57BL/6 小鼠,非洲爪蟾等模式动物的出现,在探究生物发育机制,辅助疾病机制研究中起到了不可替代的作用^[90-91]。不可否认的是,模式动物为该领域的研究提供了更为简便的操作平台,但正因如此,现阶段的研究仍以动物实验为主,种属之间的差异可能造成相关结论不适用于人群,因此,加强临床相关研究的意义重大。其次,体质毒理学、毒理证据链、“量-权-证”网络毒理学的提出和以基因组学,转录组学,代谢组学等为代表的多组学技术发展迅速,为识别和验证药物毒性相关的基因、通路及生物标志物提供了全面,系统的分析策略和手段。通过遵循体质毒理学、毒理证据链和“量-权-证”网络毒理学相关策略,运用多组学技术,有助于深入探索药物的生殖毒性和发育毒性机制并提高药物毒性预测的准确性^[71, 78, 92-93]。最后,人工智能,高通量测序等技术构建了传统实验研究与现代生物信息学研究的桥梁,以大数据为支撑的生物信息学,网络毒理学等先进、快速、准确的研究方法也为药物安全性研究提供了广阔的发展空间^[94-96]。

4 局限性

尽管对药物生殖和发育毒性的论文进行了全面客观的分析,详细讨论了该领域内的研究热点与未来的发展趋势,但是不可避免地仍然存在一些局限性。首先,本研究依托的数据分析工具存在一定局限性,虽然已经采用最新版本的软件,但随着软件的更新升级,对于数据分析的结果或存在差异。此外,这些软件对分析不同数据库来源的文献尚有缺陷,因此,本研究数据只选取了 WOSCC 数据库所包含的数据,并未选择其他数据库的文献。最后,由于数据库的时限性,新发表论文未包含在本分析中,因此可能对结果产生影响。

5 结论

本研究利用文献计量学方法对过去 15 年间关于药物生殖毒性和发育毒性的论文进行了评估和量化。基于以上分析,可见该领域的发展得益于多

个国家/地区、机构、学者的合作,其中美国和中国对于该领域有着突出的贡献,且来自美国的 Werler MM 等人和哈佛大学等机构在该领域具有较大的学术影响力。同时认为毒理学和药理学仍是该主题的主要研究方向,但已有更多的研究方向得到了研究人员的关注。此外,前沿热点聚焦在了沙利度胺、AED、ATD、斑马鱼模型、OS、细胞凋亡等方面,代表着该领域趋向于多药物、多机制、多角度的研究。其次,未来发展的趋势将集中于多种类型药物的毒理学研究上,但对于公共卫生,环境卫生等其他薄弱方向的关注力度也应加强。因此,未来研究应注重多学科联合。值得注意的是,关于毒性机制的研究不断更新,但 OS、DNA 损伤和细胞凋亡作为关键机制近些年仍备受关注,因此,寻找有效的抗氧化治疗策略在全球范围内仍迫切需要。综上所述,本研究是利用文献计量学从全球视角分析该领域研究现状的初步尝试,希望为今后的药物生殖毒性和发育毒性研究提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wu C Q. Overview of developmental and reproductive toxicity research in China: History, funding mechanisms, and frontiers of the research [J]. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2010, 89(1): 9-17.
- [2] Mattison D R, Plowchalk D R, Meadows M J, et al. Reproductive toxicity: Male and female reproductive systems as targets for chemical injury [J]. Med Clin North Am, 1990, 74(2): 391-411.
- [3] Kimmel C A. Developmental toxicity risk assessment: Consensus building, hypothesis formulation, and focused research [J]. Drug Metab Rev, 1996, 28(1/2): 85-103.
- [4] Barrow P. Review of embryo-fetal developmental toxicity studies performed for pharmaceuticals approved by FDA in 2020 and 2021 [J]. Reprod Toxicol, 2022, 112: 100-108.
- [5] Wang Z J, Zhang T C, Huang F Y, et al. The reproductive and developmental toxicity of nanoparticles: A bibliometric analysis [J]. Toxicol Ind Health, 2018, 34(3): 169-177.
- [6] Vargesson N, Stephens T. Thalidomide: History, withdrawal, renaissance, and safety concerns [J]. Expert Opin Drug Saf, 2021, 20(12): 1455-1457.
- [7] Fox D A, Grandjean P, de Groot D, et al. Developmental origins of adult diseases and neurotoxicity: Epidemiological and experimental studies [J].

- Neurotoxicol, 2012, 33(4): 810-816.
- [8] Bars C, Hoyberghs J, Valenzuela A, et al. Developmental toxicity and biotransformation of two anti-epileptics in zebrafish embryos and early larvae [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12696.
- [9] Romeo A N, Običan S G. Teratogen update: Antithyroid medications [J]. Birth Defects Res, 2020, 112(15): 1150-1170.
- [10] Bernstein N, Akram M, Yaniv-Bachrach Z, et al. Is it safe to consume traditional medicinal plants during pregnancy? [J]. Phytother Res, 2021, 35(4): 1908-1924.
- [11] Naren G, Guo J J, Bai Q J, et al. Reproductive and developmental toxicities of 5-fluorouracil in model organisms and humans [J]. Expert Rev Mol Med, 2022, 24: e9.
- [12] Min N, Park H, Hong T, et al. Developmental toxicity of prometryn induces mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and failure of organogenesis in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. J Hazard Mater, 2023, 443(Pt A): 130202.
- [13] Zhu H L, Zhang Z C. Emerging trends and research foci in cataract genes: A bibliometric and visualized study [J]. Front Genet, 2021, 12: 610728.
- [14] Cheng K M, Zhang H, Guo Q, et al. Emerging trends and research foci of oncolytic virotherapy for central nervous system tumors: A bibliometric study [J]. Front Immunol, 2022, 13: 975695.
- [15] Lu Y M, Zhang X D, Wu S S, et al. A bibliometric analysis of global research on vitamin D and reproductive health between 2012 and 2021: Learning from the past, planning for the future [J]. Front Nutr, 2022, 9: 973332.
- [16] 孔雨朦, 刘晓轩, 钟鹏英, 等. 基于文献计量学的鱼腥草研究热点可视化分析 [J]. 中草药, 2023, 54(20): 6777-6790.
Kong Y M, Liu X X, Zhong P Y, et al. Visualization analysis of research hotspots of *Houttuyniae Herba* based on bibliometrics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(20): 6777-6790.
- [17] Vaudin P, Augé C, Just N, et al. When pharmaceutical drugs become environmental pollutants: Potential neural effects and underlying mechanisms [J]. Environ Res, 2022, 205: 112495.
- [18] Xue J, Zhang W J, Rasool Z, et al. A review of supply chain coordination management based on bibliometric data [J]. Alex Eng J, 2022, 61(12): 10837-10850.
- [19] Wang M X, Liu P, Gu Z L, et al. A scientometric review of resource recycling industry [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(23): 4654.
- [20] Venable G T, Shepherd B A, Loftis C M, et al. Bradford's law: Identification of the core journals for neurosurgery and its subspecialties [J]. J Neurosurg, 2016, 124(2): 569-579.
- [21] Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms [J]. Birth Defects Res C Embryo Today, 2015, 105(2): 140-156.
- [22] Kim J H, Scialli A R. Thalidomide: The tragedy of birth defects and the effective treatment of disease [J]. Toxicol Sci, 2011, 122(1): 1-6.
- [23] Donovan K A, An J, Nowak R P, et al. Thalidomide promotes degradation of SALL4, a transcription factor implicated in Duane Radial Ray syndrome [J]. eLife, 2018, 7: e38430.
- [24] Jentink J, Loane M A, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations [J]. N Engl J Med, 2010, 362(23): 2185-2193.
- [25] Rouillet F I, Lai J K Y, Foster J A. In utero exposure to valproic acid and autism: A current review of clinical and animal studies [J]. Neurotoxicol Teratol, 2013, 36: 47-56.
- [26] Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review [J]. Phytother Res, 2018, 32(6): 985-995.
- [27] Dong X, Fu J, Yin X B, et al. Emodin: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics [J]. Phytother Res, 2016, 30(8): 1207-1218.
- [28] Brodie M J. Major congenital malformations and antiepileptic drugs: Prospective observations [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(2): 145.
- [29] White T E K, Bushdid P B, Ritter S, et al. Artesunate-induced depletion of embryonic erythroblasts precedes embryoletality and teratogenicity *in vivo* [J]. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2006, 77(5): 413-429.
- [30] Thébaud B, Goss K N, Laughon M, et al. Bronchopulmonary dysplasia [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 78.
- [31] Anagnostis P, Lefkou E, Goulis D G. Re: "guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum" by Alexander et al. (thyroid 2017;27: 315-389) [J]. Thyroid, 2017, 27(9): 1209-1210.
- [32] Abdel-Latif R, Fathy M, Anwar H A, et al. Cisplatin-induced reproductive toxicity and oxidative stress: Ameliorative effect of kinetin [J]. Antioxidants, 2022, 11(5): 863.
- [33] Kerr S, Heinke D, Yazdy M M, et al. Use of vasoactive medications in pregnancy and the risk of stillbirth among

- birth defect cases [J]. *Birth Defects Res*, 2022, 114(8): 277-294.
- [34] Esposito D B, Parker S E, Mitchell A A, et al. Periconceptional nonsteroidal anti-inflammatory drug use, folic acid intake, and the risk of spina Bifida [J]. *Birth Defects Res*, 2021, 113(17): 1257-1266.
- [35] Interrante J D, Ailes E C, Lind J N, et al. Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997-2011 [J]. *Ann Epidemiol*, 2017, 27(10): 645-653.e2.
- [36] Xia Q, Gao S, Rapael Gnanamuthu S R, et al. Involvement of Nrf2-HO-1/JNK-erk signaling pathways in aconitine-induced developmental toxicity, oxidative stress, and ROS-mitochondrial apoptosis in zebrafish embryos [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 642480.
- [37] Thongsom S, Suginta W, Lee K J, et al. Piperlongumine induces G2/M phase arrest and apoptosis in cholangiocarcinoma cells through the ROS-JNK-ERK signaling pathway [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(11): 1473-1484.
- [38] Schieber M, Chandel N S. ROS function in redox signaling and oxidative stress [J]. *Curr Biol*, 2014, 24(10): R453-R462.
- [39] Zhang S H, Liu Q, Chang M Y, et al. Chemotherapy impairs ovarian function through excessive ROS-induced ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(5): 340.
- [40] Elsayed A, Elkomy A, Alkafafy M, et al. Testicular toxicity of cisplatin in rats: Ameliorative effect of lycopene and N-acetylcysteine [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(16): 24077-24084.
- [41] Bhardwaj J K, Bikal P, Sachdeva S N. Chemotherapeutic drugs induced female reproductive toxicity and treatment strategies [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(7): e23371.
- [42] Nguyen Q N, Zerafa N, Liew S H, et al. Loss of PUMA protects the ovarian reserve during DNA-damaging chemotherapy and preserves fertility [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 618.
- [43] Abdel-Wahab B A, Alkahtani S A, Elagab E A M. Tadalafil alleviates cisplatin-induced reproductive toxicity through the activation of the Nrf2/HO-1 pathway and the inhibition of oxidative stress and apoptosis in male rats [J]. *Reprod Toxicol*, 2020, 96: 165-174.
- [44] Kupsco A, Schlenk D. Oxidative stress, unfolded protein response, and apoptosis in developmental toxicity [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2015, 317: 1-66.
- [45] Qi Z H, Chen L X. Endoplasmic reticulum stress and autophagy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 167-177.
- [46] Aziz A U R, Geng C Y, Li W, et al. Doxorubicin induces ER calcium release via src in rat ovarian follicles [J]. *Toxicol Sci*, 2019, 168(1): 171-178.
- [47] Salih S M, Ringelstetter A K, Elsarrag M Z, et al. Dexrazoxane abrogates acute doxorubicin toxicity in marmoset ovary [J]. *Biol Reprod*, 2015, 92(3): 73.
- [48] Bauer B, Mally A, Liedtke D. Zebrafish embryos and larvae as alternative animal models for toxicity testing [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13417.
- [49] 李嘉欣, 白立鼎, 李琳, 等. 斑马鱼心血管疾病模型的建立及中药干预作用研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(20): 7122-7131.
- Li J X, Bai L D, Li L, et al. Research progress on establishment of zebrafish cardiovascular disease model and intervention effect of traditional Chinese medicine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(20): 7122-7131.
- [50] Howe K, Clark M D, Torroja C F, et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome [J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 498-503.
- [51] MacRae C A, Peterson R T. Zebrafish as tools for drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(10): 721-731.
- [52] Gore A V, Pillay L M, Venero Galanternik M, et al. The zebrafish: A fantastic model for hematopoietic development and disease [J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2018, 7(3): e312.
- [53] Astell K R, Sieger D. Zebrafish *in vivo* models of cancer and metastasis [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(8): a037077.
- [54] Horzmann K A, Freeman J L. Making waves: New developments in toxicology with the zebrafish [J]. *Toxicol Sci*, 2018, 163(1): 5-12.
- [55] Eroğlu E, Gökçil Z, Bek S, et al. Pregnancy and teratogenicity of antiepileptic drugs [J]. *Acta Neurol Belg*, 2008, 108(2): 53-57.
- [56] Ornoy A. Neuroteratogens in man: An overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy [J]. *Reprod Toxicol*, 2006, 22(2): 214-226.
- [57] Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs [J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(2): 246-252.
- [58] Blotière P O, Raguideau F, Weill A, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs [J]. *Neurology*, 2019, 93(2): e167-e180.
- [59] Main S L, Kulesza R J. Repeated prenatal exposure to valproic acid results in cerebellar hypoplasia and Ataxia

- [J]. Neuroscience, 2017, 340: 34-47.
- [60] Verrotti A, Scaparrotta A, Cofini M, et al. Developmental neurotoxicity and anticonvulsant drugs: A possible link [J]. Reprod Toxicol, 2014, 48: 72-80.
- [61] Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs [J]. Lancet Neurol, 2005, 4(11): 781-786.
- [62] Muhsen M, Youngs J, Riu A, et al. Folic acid supplementation rescues valproic acid-induced developmental neurotoxicity and behavioral alterations in zebrafish embryos [J]. Epilepsia, 2021, 62(7): 1689-1700.
- [63] Gao S B, Wang S C, Fan R H, et al. Recent advances in the molecular mechanism of thalidomide teratogenicity [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110114.
- [64] Barbarossa A, Iacopetta D, Sinicropi M S, et al. Recent advances in the development of thalidomide-related compounds as anticancer drugs [J]. Curr Med Chem, 2022, 29(1): 19-40.
- [65] Hansen J M, Harris C. A novel hypothesis for thalidomide-induced limb teratogenesis: Redox misregulation of the NF-kappaB pathway [J]. Antioxid Redox Signal, 2004, 6(1): 1-14.
- [66] Majumder S, Rajaram M, Muley A, et al. Thalidomide attenuates nitric oxide-driven angiogenesis by interacting with soluble guanylyl cyclase [J]. Br J Pharmacol, 2009, 158(7): 1720-1734.
- [67] Ito T, Ando H, Suzuki T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity [J]. Science, 2010, 327(5971): 1345-1350.
- [68] Asatsuma-Okumura T, Ando H, De Simone M, et al. p63 is a cereblon substrate involved in thalidomide teratogenicity [J]. Nat Chem Biol, 2019, 15(11): 1077-1084.
- [69] Abdi H, Amouzegar A, Azizi F. Antithyroid drugs [J]. Iran J Pharm Res, 2019, 18(suppl1): 1-12.
- [70] Ibrahim A A, Mohammed N A, Eid K A, et al. Hypothyroidism: Morphological and metabolic changes in the testis of adult albino rat and the amelioration by alpha-lipoic acid [J]. Folia Morphol, 2021, 80(2): 352-362.
- [71] Prathima P, Venkaiah K, Pavani R, et al. Transcriptomic profiling identified altered expression of genes associated with testicular functions in adult F1 rats exposed to carbimazole during fetal period [J]. J Proteomics, 2023, 274: 104811.
- [72] Hipólito L T M, Batista T H, Dos Anjos-Garcia T, et al. Methimazole-induced gestational hypothyroidism affects the offspring development and differently impairs the conditioned fear in male and female adulthood rodents [J]. Int J Dev Neurosci, 2023, 83(1): 108-120.
- [73] Boran F, Güngördü A. Biochemical and developmental effects of thyroid and anti-thyroid drugs on different early life stages of *Xenopus laevis* [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2021, 87: 103738.
- [74] Cole R. Toxicology in the super-resolution era [J]. Curr Protoc Toxicol, 2019, 80(1): e77.
- [75] Ko E B, Hwang K A, Choi K C. Prenatal toxicity of the environmental pollutants on neuronal and cardiac development derived from embryonic stem cells [J]. Reprod Toxicol, 2019, 90: 15-23.
- [76] Wang J G, Wong Y K, Liao F L. What has traditional Chinese medicine delivered for modern medicine? [J]. Expert Rev Mol Med, 2018, 20: e4.
- [77] 刘传鑫, 孔娇. 体质毒理学: 中药安全性评价的新方向 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(12): 3776-3784.
Liu C X, Kong J. Constitution-based toxicology: A new perspective of study for assessing the safety of traditional Chinese medicine [J]. Modernization Tradit Chin Med Mater Me-World Sci Technol, 2023, 25(12):3776-3784.
- [78] Liu C, Zhang C, He T, et al. Study on potential toxic material base and mechanisms of hepatotoxicity induced by *Dysosma versipellis* based on toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. Ecotoxicol Environment Safety, 2020, 190: 110073.
- [79] Jiang T, Sun L, Wang Y, et al. Podophyllotoxin via SIRT1/PPAR/NF-κB axis induced cardiac injury in rats based on the toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. Phytomedicine, 2024, 130: 155655.
- [80] Duan J, Sun J, Jiang T, et al. Podophyllotoxin-mediated neurotoxicity via the microbiota-gut-brain axis in SD rats based on the toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. Science of The Total Environment, 2024, 907: 168106.
- [81] Kong J, Kui H, Tian Y, et al. Nephrotoxicity assessment of podophyllotoxin-induced rats by regulating PI3K/Akt/mTOR-Nrf2/HO1 pathway in view of toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. Ecotoxicol Environment Safety, 2023, 264: 115392.
- [82] Zhang K, Liu C, Yang T, et al. Systematically explore the potential hepatotoxic material basis and molecular mechanism of *Radix Aconiti Lateralis* based on the concept of toxicological evidence chain (TEC)[J]. Ecotoxicol Environment Safety, 2020, 205: 111342.
- [83] Kong J, He T, Liu C, et al. Multi modular toxicity assessment of nephrotoxicity in podophyllotoxin exposure rats on account of toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. Ecotoxicol Environment Safety, 2022, 231: 113157.

- [84] Duan J, Du P, Jiang T, et al. Exploring the mechanism of enterotoxicity mediated by the microbiome-butyrate-PPAR axis in podophyllotoxin through the toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Ecotoxicol Environment Safety*, 2024, 280: 116548.
- [85] Ma K, Sun L, Jia C, et al. Potential mechanisms underlying podophyllotoxin-induced cardiotoxicity in male rats: toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Frontiers Pharm*, 2024, 15: 1378758.
- [86] Liu C, Huang X, Kong J, et al. Podophyllotoxin mediates hepatic toxicity via the C5a/C5aR/ROS/NLRP3 and cGMP/PKG/mTOR axis in rats based on toxicological evidence chain (TEC) concept by phosphoproteomic analysis [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2025, 289: 117441.
- [87] Sun L, Liu J, Cheng Y, et al. Metabolomics with gut microbiota analysis of podophyllotoxin-mediated cardiotoxicity in mice based on the toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2024: 111360.
- [88] Li J, Zhang Y, Wei M, et al. Mechanism of podophyllotoxin-induced ovarian toxicity via the AMPK/TSC1/mTOR/ULK1 axis in rats on the basis of toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Ecotoxicol Environment Safety*, 2025, 290: 117617.
- [89] 孔娇, 田悦, 刘传鑫, 等. “量-权-证”网络毒理学的提出与应用: 以八角莲醇提液致肝毒性为例 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(2): 511-527.
- Kong J, Tian Y, Liu C X, et al. Mechanism of hepatotoxicity induced by ethanol extract of *Dysosma versipellis* based on "quantity-weight-evidence" network toxicology [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2022, 47(2): 511-527.
- [90] Wang H, Robinson J L, Kocabas P, et al. Genome-scale metabolic network reconstruction of model animals as a platform for translational research [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(30): e2102344118.
- [91] Gao X. Model animals and their applications [J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(4): 319-320.
- [92] Singh A V, Chandrasekar V, Paudel N, et al. Integrative toxicogenomics: Advancing precision medicine and toxicology through artificial intelligence and OMICs technology [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114784.
- [93] Ge J C, Qian Q, Gao Y H, et al. Toxic effects of Tripterygium glycoside tablets on the reproductive system of male rats by metabolomics, cytotoxicity, and molecular docking [J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154813.
- [94] 申佰轩, 郭康雅, 郭源辉, 等. 网络毒理学在中药安全性评价中的研究现状与发展思考 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(1): 179-190.
- Shen B X, Guo K Y, Guo Y H, et al. Research status and development thinking of network toxicology in safety evaluation of traditional Chinese medicine [J]. *Drug Eval Res*, 2024, 47(1): 179-190.
- [95] Kumar M, Nguyen T P N, Kaur J, et al. Opportunities and challenges in application of artificial intelligence in pharmacology [J]. *Pharmacol Rep*, 2023, 75(1): 3-18.
- [96] Zhang G H, Liu H W, Liu M H, et al. Network toxicology prediction and molecular docking-based strategy to explore the potential toxicity mechanism of metformin chlorination byproducts in drinking water [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, 27(1): 101-117.

[责任编辑 齐静雯]